

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 02 OCT 2000

WIPO PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C 9 P 21/31/32 WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06898	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/09/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 23/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61L24/10		
Anmelder AVENTIS BEHRING GMBH et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  10/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  28.09.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Laffargue-Haak, T  Tel. Nr. +49 89 2399 8009 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-18 ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-24 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.  
☒ Ansprüche Nr. 22, 23.

**Begründung:**

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-24
	Nein: Ansprüche	--
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-24
	Nein: Ansprüche	--
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21, 24 ; 22, 23 siehe Beiblatt
	Nein: Ansprüche	---

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

### **III Keine Erstellung eines Gutachtens**

Die Ansprüche 22 und 23 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten und erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

### **V Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit**

#### *Neuheit*

D1 und D2 offenbaren Zusammensetzungen zur Stillung von Blutungen welche Thrombin, Faktor XIII, Fibrinogen und  $\text{CaCl}_2$  enthalten. Diese Dokumente sind jedoch NICHT neuheitsschädlich weil es sich nicht um Granulate, sondern um feine Pulvern handelt (siehe z.B. D1, S. 5, Z. 6-10). Dieses ist ein wesentliches Merkmal der Ansprüche 1-24. D4 offenbart Mikropartikel mit einer Größe bis zum 20  $\mu\text{m}$ .

#### *Erfinderischer Tätigkeit*

D4 wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Der Gegenstand der Ansprüche 1-24 unterscheidet sich dadurch, daß die Zubereitungen einen wesentlichen kleinen Partikelgröße haben. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß alternative Hämostasezubereitungen bereit zu stellen.

D3 offenbart Mischungen zur Hämostase auf Basis von Thrombin und Fibrinogen mit einer Partikelgröße von 0.1 bis 5  $\mu\text{m}$  (Spalte 7, Z. 34-46). Andere Partikelgrößen werden abgeraten, siehe z.B. "Cursor Polders cand. sufficiently be sprayed and their dissolution in the body fluid is delayed." (Sp. 7, Z. 48-49). Deswegen beruht der Gegenstand der Erfindung (ein Granulat mit einer Partikelgröße von über 50 bis etwa 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 100 bis 200  $\mu\text{m}$ ) auf einer erfinderischen Tätigkeit.

#### *Gewerblicher Anwendbarkeit*

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 22 und 23 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

### **Zitierten Dokumente**

D1: WO 97 28832

D2: US-A-4 453 939

D3: US-A-4 427 651

D4: WO 9744015 A (in der Anmeldung angeführt)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>C 9 P 21/31/32 WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzzeichen <b>PCT/EP 99/ 06898</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>17/09/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>23/12/1998</b>
Anmelder  <b>CENTEON PHARMA GMBH et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**FIBRINKLEBERGRANULAT UND VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG**

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr.     

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

### Fibrinklebergergranulat und Verfahren zu dessen Herstellung

Es wird ein rieselfähiges Fibrinklebergergranulat beschrieben, das Thrombin, Faktor XIII, Fibrinogen und eine Kalziumsalz in Granulatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 µm bis 1000 µm enthält.

Es eignet sich zur Wundheilung in der Chirurgie, der Gewebstherapie und/oder als Trägermaterial für biologische Faktoren. Außerdem wird ein Brausegranulat und ein Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes beschrieben.

Schließlich werden auch Zubereitungen zur Stillung von Blutungen beschrieben, die ein aus einem bioabbaubaren Trägermaterial bestehendes Wundvlies enthalten, welches mit einem Fibrinkleber-Granulatgemisch oder -Mischgranulat beschichtet ist.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abdruckzeichen

EP 99/06898

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L24/10 A61L15/32 A61L15/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 28832 A (NEW GENERATION MEDICAL CORP ;KOSOW DAVID P (US)) 14. August 1997 (1997-08-14) Seite 4, Zeile 22-25 Ansprüche Seite 5, Zeile 12 -Seite 6, Zeile 11	1,6-14, 18-20, 22,23
X	US 4 453 939 A (ZIMMERMAN EBERHARD ET AL) 12. Juni 1984 (1984-06-12)  Spalte 2, Zeile 9-14 Beispiele Ansprüche	1,3, 6-14, 18-23
A	US 4 427 651 A (STROETMANN MICHAEL) 24. Januar 1984 (1984-01-24)	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14. Dezember 1999

Abenddatum des Internationalen Recherchenberichts

21/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Muñoz, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 99/06898

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9728832	A	14-08-1997	CA 2245585 A	14-08-1997
US 4453939	A	12-06-1984	DE 3105624 A	02-09-1982
			AT 15143 T	15-09-1985
			CA 1181689 A	29-01-1985
			CS 241502 B	13-03-1986
			DD 206936 A	15-02-1984
			EG 15603 A	30-09-1986
			EP 0059265 A	08-09-1982
			GR 75042 A	12-07-1984
			JP 1368726 C	11-03-1987
			JP 57153645 A	22-09-1982
			JP 61034830 B	09-08-1986
			ZA 8200123 A	24-11-1982
US 4427651	A	24-01-1984	AT 20824 T	15-08-1986
			AT 13810 T	15-07-1985
			EP 0068047 A	05-01-1983
			EP 0068048 A	05-01-1983
			EP 0068149 A	05-01-1983
			JP 1018054 B	03-04-1989
			JP 58038216 A	05-03-1983
			JP 1018055 B	03-04-1989
			JP 58038217 A	05-03-1983
			JP 58036545 A	03-03-1983
			JP 61039824 B	05-09-1986
			JP 61178927 A	11-08-1986
			US 4427650 A	24-01-1984
			US 4442655 A	17-04-1984



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYER-DULHEUER & ACKERMANN  
Stiftstrasse 2  
60313 Frankfurt am Main  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 22 November 2000 (22.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference C9 P21/31/31 WO	
International application No. PCT/EP99/06898	International filing date (day/month/year) 17 September 1999 (17.09.99)

1. The following indications appeared on record concerning:	
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor <input checked="" type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address KEIL & SCHAAFHAUSEN Cronstettenstrasse 66 D-60322 Frankfurt am Main Germany	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 069/95 96 23-0
	Facsimile No. 069/597 50 59
Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address MEYER-DULHEUER & ACKERMANN Stiftstrasse 2 60313 Frankfurt am Main Germany	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 069/920-33-6
	Facsimile No. 069/920-33-7
Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Peggy Steunenberg
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10

Translation

Applicant's or agent's file reference C9 P21/31/31 WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/06898	International filing date (day/month/year) 17 September 1999 (17.09.99)	Priority date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 24/10,		
Applicant AVENTIS BEHRING GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10 May 2000 (10.05.00)	Date of completion of this report 28 September 2000 (28.09.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/06898

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☒ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-18, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. 1-24, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21, 24; for 22, 23 see below	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations***Novelty*

D1 and D2 disclose hemostatic compositions containing thrombin, factor XIII, fibrinogen and  $\text{CaCl}_2$ . However, these documents do NOT impair novelty because they pertain not to granulates but rather to fine powders (see e.g. D1, page 5, lines 6-10). This is an essential feature of Claims 1-24. D4 discloses microparticles with a size of up to 20  $\mu\text{m}$ .

*Inventive Step*

D4 is taken as the closest prior art. The subject matter of Claims 1-24 differs therefrom in that the preparations have a substantially small particle size. The problem to be solved with the present invention can thus be seen as making available alternative hemostatic preparations. D3 discloses hemostatic mixtures based on thrombin and fibrogen with a particle size of 0.1 to 5  $\mu\text{m}$  (column 7, lines 34-46). Other particle sizes are advised against - see for example "Coarser powders cannot sufficiently be sprayed and their dissolution in the body fluid is delayed". Consequently, the subject of the invention (a

granulated material with a particle size of more than 50 and up to approximately 1000  $\mu\text{m}$ , preferably 100 to 200  $\mu\text{m}$ ) involves an inventive step.

#### *Industrial Applicability*

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing whether the subject matter of the present Claims 22 and 23 have industrial applicability. Patentability can also depned on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject of claims to the medical use of a compound; however, it may allow claims to the first medical use of a known compound and use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

#### **Documents cited**

D1: WO-97/28832  
D2: US-A-4 453 939  
D3: US-A-4 427 651  
D4: WO-A-97/44105 (cited in the application)

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis.2 and  
Administrative Instructions, Sections 402 and 409)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KEIL & SCHAAFHAUSEN  
Cronstettenstrasse 66  
D-60322 Frankfurt am Main  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 06 December 1999 (06.12.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference C 9 P 21/31/32 WO	
International application No. PCT/EP99/06898	International filing date (day/month/year) 17 September 1999 (17.09.99)
Applicant CENTEON PHARMA GMBH et al	

The applicant is hereby **notified** of the following in respect of the priority claim(s) made in the international application.

1. ☒ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: 23 November 1999 (23.11.99), the following priority claim has been corrected to read as follows:

DE 21 June 1999 (21.06.99) 199 28 371.0

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.  
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

2. ☐ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: , the following priority claim has been added:

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.  
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

3. ☐ As a **result of the correction and/or addition** of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is:

4. ☐ **Priority claim considered not to have been made.**

- ☐ The applicant failed to respond to the Invitation under Rule 26bis.2(a) (Form PCT/IB/316) within the prescribed time limit.  
☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).  
☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4.10.

The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish, together with the international application, information concerning the priority claim. See Rule 26bis.2(c) and the PCT Applicant's Guide, Volume I, Annex B2(IB).

5. ☐ In case where **multiple priorities** have been claimed, the above item(s) relate to the following priority claim(s):

6. A copy of this notification has been sent to the receiving Office and

- ☒ to the International Searching Authority (where the international search report has not yet been issued).  
☒ the designated Offices (which have already been notified of the receipt of the record copy).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Beate Giffo-Schmitt
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C. 20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 18 August 2000 (18.08.00)	
<b>International application No.</b> PCT/EP99/06898	<b>Applicant's or agent's file reference</b> C 9 P 21/31/32 WO
<b>International filing date (day/month/year)</b> 17 September 1999 (17.09.99)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 23 December 1998 (23.12.98)
<b>Applicant</b> RAPP, Mirna	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

10 May 2000 (10.05.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Céline Faust

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KEIL & SCHAAFHAUSEN  
Cronstettenstrasse 66  
D-60322 Frankfurt am Main  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference C 9 P 21/31/32 WO	
International application No. PCT/EP99/06898	International filing date (day/month/year) 17 September 1999 (17.09.99)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent
<input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address CENTEON PHARMA GMBH Emil-von-Behring-Strasse 76 D-35041 Marburg Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address
<input type="checkbox"/> the nationality		
<input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address AVENTIS BEHRING GMBH Emil-von-Behring-Strasse 76 D-35041 Marburg Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Céline Faust
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38



**PCT**ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro*original*INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : A61L 24/10, 15/32, 15/42		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/38752
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06898		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 17. September 1999 (17.09.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 59 611.1 23. Dezember 1998 (23.12.98) DE 199 28 372.9 21. Juni 1999 (21.06.99) DE 199 28 371.0 21. Juni 1999 (21.06.99) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CENTEON PHARMA, GMBH [DE/DE]; Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RAPP, Mima [DE/DE]; Rotenberg 14, D-35037 Marburg (DE).			
(74) Anwalt: KEIL & SCHAAFHAUSEN; Cronstettenstrasse 66, D-60322 Frankfurt am Main (DE).			
(54) Title: FIBRIN-BASED GLUE GRANULATE AND CORRESPONDING PRODUCTION METHOD			
(54) Bezeichnung: FIBRINKLEBERGRANULAT UND VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to a flowable fibrin glue granulate containing thrombin, factor XIII, fibrinogen and a calcium salt in the form of granules with a particle size of more than 50 µm to 1000 µm. Said granulate is useful for the healing of wounds in surgery, tissue therapy and/or as supporting material for biological factors. The invention also relates to an effervescent granulate and an effervescent powder for producing a foam that is suitable for hemostasis. The invention further relates to preparations to arrest bleeding containing a nonwoven fabric for wounds consisting of a biodegradable supporting material that is coated with a fibrin glue granulate mixture or mixed granulate.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Es wird ein rieselfähiges Fibrinklebergranulat beschrieben, das Thrombin, Faktor XIII, Fibrinogen und ein Kalziumsalz in Granulatkörnern mit einer Partikelgröße von über 50 µm bis 1000 µm enthält. Es eignet sich zur Wundheilung in der Chirurgie, der Gewebstherapie und/oder als Trägermaterial für biologische Faktoren. Außerdem wird ein Brausegranulat und ein Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes beschrieben. Schließlich werden auch Zubereitungen zur Stillung von Blutungen beschrieben, die ein aus einem bioabbaubaren Trägermaterial bestehendes Wundvlies enthalten, welches mit einem Fibrinkleber-Granulatgemisch oder -Mischgranulat beschichtet ist.</p>			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

- 1 -

5     Fibrinklebergranulat und Verfahren zu dessen Herstellung

10     Gegenstand der Erfindung ist ein rieselfähiges Fibrinkleber-  
granulat, das alle zur Bildung eines stabilen Fibringels  
erforderlichen Substanzen enthält und direkt zur Wundver-  
klebung eingesetzt werden kann. Es wird durch die Sprühtrock-  
nung in der Wirbelschicht mittels eines Fluidisationsgases  
15     erzeugt.

Es ist bekannt, daß nach der Entstehung einer Wunde die  
Wundheilung durch eine Aktivierungskaskade mehrerer hinterein-  
andergeschalteter Gerinnungsfaktoren eingeleitet wird. Daraus  
20     resultiert am Ende die Reaktion zwischen dem aktivierten  
Thrombin und Fibrinogen in Gegenwart von Kalziumionen zur  
Bildung einer Fibrinmatrix, die schließlich die Wunde abdeckt  
und somit eine Hämostase bewirkt. Diese Fibrinmatrix wird  
durch den aktivierten Faktor XIII (F XIIIa) über zusätzliche  
25     kovalente Bindungen weiter verfestigt, wodurch deren mecha-  
nische Stabilität und Resistenz gegen einen vorzeitigen  
proteolytischen Abbau erhöht wird.

In der modernen Chirurgie gewinnt die Hämostase durch  
30     Fibrinklebung zunehmend an Bedeutung, da es sich bei dem  
sogenannten Fibrinkleber um ein gut verträgliches und die  
Wundheilung förderndes Biomaterial handelt. Diese Methode  
eignet sich hervorragend zur Hämostase von stark blutenden  
Wunden bei Operationen an parenchymatösen, inneren Organen,  
35     bei Hauttransplantationen, in der Notfallchirurgie bei inneren

- 2 -

und äußeren Verletzungen, vor allem aber auch zur unterstützenden Abdichtung von Nähten zur Vermeidung postoperativer Blutungen. In der HNO- und Gesichts-Chirurgie wird für die Heilung äußerer Wunden der Fibrinkleber dem Nahtverschluß aus kosmetischen Gründen vorgezogen. Auch wird der Fibrinkleber zunehmend in der endoskopischen Chirurgie z. B. zur Blutstillung von Magengeschwüren eingesetzt.

Die heute im Handel befindlichen Fibrinkleber wie Beriplast® enthalten neben anorganischen Salzen und Aminosäuren die aus dem Humanplasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Thrombin und Faktor XIII, zusätzlich aber auch Albumin und Fibronektin zur Förderung der Wundheilung. Obwohl das Präparat sehr gute biochemische und hämostatische Eigenschaften aufweist, bedarf es einer aufwendigen Vorbereitung vor seiner Anwendung. Die voneinander getrennten Fibrinogen- und Thrombinlyophilisate werden separat aufgelöst, in zwei voneinander getrennten Spritzen aufgezogen und in eine spezielle Halterung/Vorrichtung eingespannt. Dieses Verfahren erfordert neben viel Zeit auch gut geschultes Personal. Eine Variante des Fibrinklebers wird als Tissucol® wird bereits in fertig gelöster Form in Spritzen in den Handel gebracht, ist jedoch nur bei tiefen Temperaturen von -20 °C lagerfähig und muß vor der Anwendung im Wasserbad aufgetaut werden. Somit finden beide Varianten des Fibrinklebers keine Anwendung in Situationen, wo ein gebrauchsfertiger und sofort ohne Vorbereitungen einsetzbarer Fibrinkleber von Nöten ist. Außerdem wäre ein gebrauchsfertiger und gut dosierbarer Fibrinkleber auch deshalb kostengünstiger, weil überschüssiges Material weder unnötig vorbereitet noch verworfen zu werden braucht.

Eine mögliche Verbesserung der Handhabung des Fibrinklebers könnte ein Einkomponentenkleber sein, der alle zur Bildung des Fibrins nötigen Komponenten in einem Kompartiment beinhaltet.

- 3 -

Die Entwicklung eines Einkomponentenklebers in einer wässrigen Lösung ist allerdings in der Praxis sehr schwer realisierbar. Eine Möglichkeit besteht allenfalls darin, die Komponenten des Fibrinklebers im getrockneten Zustand zu mischen, womit sich  
5 diese nach Applikation auf der Wunde in der Blutflüssigkeit oder dem Wundexsudat lösen und in situ eine Fibrinmatrix ausbilden, die eine Hämostase bewirkt. Dafür ist auch notwendig, das naturgemäß schwer lösliche Fibrinogen in eine derartige trockene Form zu bringen, aus der es rasch in Lösung  
10 geht und dabei sofort mit dem Thrombin reagiert.

Es hat auch schon Versuche gegeben, mit einem gezielten Lyophilisationsverfahren Partikel zu entwickeln, die Fibrinogen oder Thrombin enthalten und nach der Herstellung miteinander vermischt auf der Wunde aktiviert werden. So wird in der  
15 Internationalen Patentanmeldung WO 97/44015 die Herstellung sogenannter Mikropartikel auf Fibrinogen- oder Thrombinbasis beschrieben, die jeweils einzeln sprühgetrocknet werden. Diese Mikropartikel bestehen zu über 90 % aus Körnchen mit einer  
20 Größe bis zum 20 µm. Sie sollen gut löslich sein und können miteinander vermischt zur Wundheilung eingesetzt werden. Ein Nachteil dieser Mikropartikel ist allerdings, daß es sich dabei um ein sehr stark staubendes Pulver handelt, wodurch eine direkte Applikation wie das Aufstreuen auf eine Wunde  
25 nicht möglich ist. Ein derartiges Pulver benötigt daher ein spezielles Applikationssystem, was seine Handhabung und klinischen Indikationen drastisch einschränkt.

Es stellte sich deshalb die Aufgabe, ein Fibrinklebergranulat  
30 zu entwickeln, das gut löslich, rieselfähig und nicht staubend ist und damit direkt auf die Wunde aufgestreut werden kann z. B. nach dem Prinzip eines Salzstreuers.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein rieselfähiges  
35 Fibrinklebergranulat gelöst, das Thrombin, Faktor XIII,

Fibrinogen und ein Kalziumsalz in Granulatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 bis etwa 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise mit einer Partikelgröße von 100 bis 200  $\mu\text{m}$  enthält. Aufgrund dieser Partikelgröße ist das erfindungsgemäße Fibrinklebergeranulat nicht staubend, gut löslich und rieselfähig und kann  
5 hervorragend auf eine Wundfläche oder ein feuchtes Gewebe aufgetragen werden, wo es sofort eine Fibrinmatrix ausbildet.

Einem derartigen Fibrinklebergergranulat können auch noch  
10 Albumin, Fibronektin, Aminosäuren und physiologisch verträgliche anorganische Salze zugesetzt werden. Es kann außerdem als ein Freisetzungssystem für biologische, pflanzliche und/oder synthetische Faktoren verwendet werden. Diese Faktoren können die Wundheilung unterstützen oder als  
15 Antifibrinolytika, Antibiotika, Chemotherapeutika oder Immunmodulatoren wirken. Sie werden dem Fibrinklebergergranulat während des Sprühtrocknungsprozesses zugesetzt.

Ein geeignetes Verfahrensprinzip für die Herstellung des  
20 erfindungsgemäßen Fibrinklebergergranulats ist bereits aus der Internationalen Patentanmeldung WO 96/15849 bekannt. Dort ist ein Verfahren zur Trocknung von Blutplasma, Blutplasmafraktionen oder daraus gewonnen Blutplasmaprodukten beschrieben, bei dem das Behandlungsgut im flüssigen oder gelösten Zustand in  
25 einen evakuierbaren Behälter gesprüht wird, wodurch die Trocknung - bis zur Granulatform - mittels eines Fluidisationsgases in der Wirbelschicht durchgeführt wird. Auf Fibrinogen und Thrombin kann dieses Verfahren jedoch nicht ohne weiteres angewendet werden, da diese Substanzen bekannterweise nach Kontakt mit wässrigen Lösungen zu Fibrin  
30 reagieren. Deshalb kommt die Anwendung wässriger Lösungen für die Sprühtrocknung dieser Komponenten nicht in Frage. Um trotzdem beide Komponenten in einem Partikel zu erhalten, werden die Komponenten erfindungsgemäß in einem einzigen  
35 organischen Lösungsmittel zusammen suspendiert und daraus

sprühgetrocknet. Fibrinogen, Thrombin und Faktor XIII lassen sich in organischen Lösungsmitteln wie den niederen Alkoholen, vorzugsweise Isopropanol oder Ethanol, Aceton, Nitrilen, flüssigen Karbonsäureestern, Ethern, Chloroform, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid auch in Gegenwart von  $\text{CaCl}_2$  mehr oder weniger homogen suspendieren, ohne daß sie eine Reaktion zu Fibrin zeigen. Nach Entfernung des organischen Lösungsmittels sind sie in wässriger Phase wieder zur Fibrinbildung befähigt.

Erfindungsgemäß erfolgt die Sprühtrocknung dabei entweder durch das Top-Spray-Verfahren, bei dem die Flüssigkeit im Gegenstrom zum Fluidisationsgas geführt wird oder im Gleichstrom (Bottom-Spray-Verfahren). Durch das Einsprühen des flüssigen Behandlungsgutes in den evakuierbaren Behälter durch eine geeignete Düse wird eine feine Verteilung erreicht. Das Fluidisationsgas dient dabei sowohl zur Verwirbelung des zu behandelnden Gutes als auch zur Wärmeübertragung. Deshalb wird ein erwärmtes Gas als Fluidisationsgas eingesetzt. Durch die Messung der Produkttemperatur während des Wirbelschichtprozesses und einer darauf basierenden Prozeßsteuerung kann eine produktschonende Trocknung eingehalten werden. Als Fluidisationsgas kann entweder Luft oder ein Inertgas wie Stickstoff eingesetzt werden. Die Trocknung wird dabei so lange fortgeführt, bis das Behandlungsgut in fein verteilter Granulatform und einer Partikelgröße von 50 bis etwa 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 100 bis 200  $\mu\text{m}$  vorliegt.

Das erfindungsgemäße Fibrinklebergergranulat kann mit oder ohne ein in den evakuierbaren Behälter vorgelegtes Trägermaterial hergestellt werden. Als Trägermaterial kommen dabei vor allem Zucker und Zuckeralkohole wie Saccharose, Lactose oder Mannit in Betracht, die gut bioverträglich sind. Es können aber auch Proteine wie Serumalbumin als Trägermaterial eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist es, die Fibrinkleberkomponen-

ten selbst, also Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin,  $\text{CaCl}_2$  oder ihre Gemische in pulverförmigem Zustand als Trägermaterial einzusetzen, auf das die wässrige Lösung oder Suspension der Fibrinkleberkomponenten in organischen Lösungsmittel zwecks  
5 Bildung des Granulates aufgesprüht wird. Der Zusatz eines weiteren Trägermaterials wie einem Zucker, Mannit oder Albumin entfällt dann ganz.

Ein besonders bevorzugtes Verfahren besteht in einer zweistufigen Sprühtrocknung, bei der zuerst ein Fibrinogengranulat hergestellt wird. Dieses Granulat kann neben Fibrinogen auch andere Proteine, Kohlenhydrate, Aminosäuren und physiologisch verträgliche anorganische Salze, zusätzlich aber auch noch ein Kalziumsalz enthalten. Die Partikelgröße dieses Granulates  
15 beträgt mehr als 50 bis etwa 1000  $\mu\text{m}$ , bevorzugt wird jedoch eine Partikelgröße von 100 bis 200  $\mu\text{m}$ . Auf dieses Fibrinogengranulat wird eine feine Thrombin-Suspension in einem organischen Lösungsmittel aufgesprüht, die gelöste Kalziumionen enthalten kann, wenn diese nicht schon dem Fibrinogengranulat zugesetzt waren. Die Konzentration der Kalziumionen beträgt 1 bis 100 mM, vorzugsweise 10 bis 50 mM. Man erhält  
20 auf diese Weise ein Fibrinklebergranulat mit einer Partikelgröße, die vorzugsweise zwischen 100 und 200  $\mu\text{m}$  liegt und eine körnige, sehr gut lösliche Struktur aufweist. Dabei entstehen  
25 keine kompakten Partikel wie kleine Kügelchen, sondern ein Granulat mit vielen feinen Kanälen. Dadurch erreicht man eine relativ große Partikelgröße, wodurch das Produkt gleichzeitig staubfrei und gut löslich wird, ähnlich wie der bekannte Instant-Kaffee. Dieses Granulat läßt sich hervorragend auf  
30 eine Wundfläche aufstreuen und bildet nach Kontakt mit einem wässrigen Medium sofort ein festes und elastisches Fibringel.

Das erfindungsgemäße Fibrinklebergranulat ist jedoch auch durch Sprühtrocknung von Fibrinogen-Konzentrat aus einer  
35 wässrigen Lösung auf eine Vorlage z. B. Mannit, erhältlich.



Dabei wird zunächst ein Fibrinogen/Mannit-Granulat erhalten, auf das dann anschließend Thrombin/Kalziumsalz, z. B. aus isopropanolischer Suspension, aufgesprüht wird. Das organische Lösungsmittel verhindert die Bildung von Fibrin nach Kontakt von Fibrinogen mit dem Thrombin.

Schließlich ist es aber auch möglich, separat Fibrinogen- und Thrombin-Granulate mit der vorstehend genannten Partikelgröße in getrennten Verfahren herzustellen, wobei beide Substanzen aus wässrigen Lösungen sprühgetrocknet werden können. Allerdings benötigt man dann bei der Herstellung des Thrombingranulates einen ausreichenden Anteil an Trägermaterial, da im Fibrinkleber die Menge an Thrombin gewichtsmäßig um den Faktor  $10^2$  bis  $10^3$  kleiner ist als diejenige von Fibrinogen. Diese beiden Granulate werden miteinander vermischt und können dann entsprechend zur Hämostase und Wundheilung eingesetzt werden.

Die nach den vorstehend genannten Verfahren hergestellten Fibrinklebergergranulate wurden anschließend auf ihre biomechanischen Eigenschaften untersucht und dabei die folgenden Ergebnisse erzielt:

Reisskraft nach in vitro Hautklebung (Klebefläche: 2,25 cm<sup>2</sup>)

Ergebnis einer Vergleichsstudie anhand einer Randomisierungsliste zu der Reisskraft des einheitlichen Granulates (Thrombin, Fibrinogen und Faktor XIII in einem Partikel), des Granulat-Gemisches (Fibrinogen-Granulat + Thrombin-Granulat) und des flüssigen Fibrinklebers (Beriplast®):

- 8 -

	Testsubstanz.	Reisskraft
	Einheitliches Granulat (Mischgranulat)	3,3 N
5	Granulat-Gemisch	1,8 N
	Beriplast®	1,5 N

10 Die gemessenen Werte zeigen deutlich den Vorteil des einheitlichen Granulates (Mischgranulat) gegenüber dem Granulatgemisch bezüglich der biomechanischen Eigenschaften. Die Menge an aktiven Komponenten war in allen drei Testsubstanzen annähernd identisch.

15 Hinzu kommt, daß das erfindungsgemäße Fibrinklebergergranulat sowohl bei Raumtemperatur als auch bei Temperaturen von 2 - 8°C mindestens 6 - 8 Monate lagerfähig ist, ohne daß die einzelnen Komponenten merklich an Aktivität verlieren.

20 Das erfindungsgemäße rieselfähige Fibrinklebergergranulat unterscheidet sich durch eine einfachere Handhabung von den bisher bekannten Fibrinklebern, da keine Vorbereitungsmaßnahmen notwendig sind und es sich stets im gebrauchsfertigen Zustand befindet. Es ist deshalb ganz besonders für die  
25 Notfallchirurgie geeignet. Es hat außerdem den Vorteil der außerordentlich einfachen Anwendung durch Auftragen auf die Wundflächen nach der Art eines Salzstreuers. Es eignet sich hervorragend für chirurgische Anwendungen, bei denen eine rasche Hämostase durch Aufsaugen von Blut und gleichzeitige  
30 Fibrinklebung erreicht werden soll.

Obwohl mit dem vorstehend genannten Granulaten der Einsatz des Fibrinklebers erheblich erleichtert wird und aufwendige Operationsvorbereitungen unter Einsatz von speziellem Personal  
35 und entsprechenden Vorrichtungen verringert werden können,

besteht weiterhin ein Bedarf an einfachen Fibrinkleberzubereitungen, die in jedem ärztlichen Notfallkoffer enthalten und an der Unfallstelle ohne längere Vorbereitungen sofort einsatzfähig sind.

5

Eine Lösung für dieses Problem konnte nun durch die Entwicklung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes gefunden werden, das außer dem erfindungsgemässen Granulatgemisch oder  
10 Mischgranulat, enthaltend Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und ein lösliches Kalziumsalz, auch noch die zur CO<sub>2</sub>-Bildung erforderlichen Substanzen enthält.

Das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver hat  
15 neben vielen anderen Vorteilen auch den Vorzug, daß durch das Aufschäumen die Granulatmasse aufgelockert und der Zutritt von Flüssigkeit in das Innere der Granulatkörnchen erleichtert wird. Es bildet sich dann sehr schnell ein stabiler Fibrinschaum aus, der die blutende Wunde abdeckt und die Blutung  
20 schnell zum Stillstand bringt. Dabei kann die Schaumbildung direkt auf der Wunde stattfinden, wobei die zur Schaumbildung erforderliche Feuchtigkeit durch das Wundsekret zur Verfügung gestellt wird. Die Schaumbildung kann aber auch zum Beispiel  
25 in einer Schale oder auf einem Teller durch Zugabe von Feuchtigkeit erfolgen und der fertig ausgebildete Schaum dann auf die blutende Wunde gelegt werden. Aufgrund seiner großen Flexibilität kann der so gebildete Schaum nicht nur zur äußerlichen Abdeckung von Wunden, sondern auch bei Blutungen von Operationswunden eingesetzt werden, wobei der Schaum in  
30 die blutende Operationswunde hineingestopft wird und sich dann auf das blutende Gewebe legt und damit eine schnelle Stillung der Blutung bewirkt.

Das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver kann in  
35 seinem therapeutischen Wert noch weiter verbessert werden,

wenn ihm die Wundheilung fördernde biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden. Diese Substanzen werden bei der Herstellung des Granulats oder des Brausepulvers auf das rieselfähige, trockene Fibrinklebergeranulat aufgesprüht oder mit ihm vermischt. Hieraus kann dann auch eine Brausetablette hergestellt werden, die in einer genau dosierten und leicht handhabbaren Form alle zur Herstellung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes enthält.

Im allgemeinen ist es ausreichend, das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver in einer Menge anzuwenden, die je nach der Größe der blutenden Wunde Fibrinogen in einer Menge von 0,1 bis 2,5 g und Thrombin in einer Menge von weniger als 10 I.E. enthält. Wird eine Brausetablette eingesetzt, können in diese auch Bruchrillen eingeprägt sein, die es ermöglichen, zur Blutstillung kleinerer Wunden einen Teil der Tablette abzuberechnen, wenn die mit dem Tablettenteil erzeugte Schaummeng e zur Stillung der Blutung bereits ausreicht.

Mit den erfindungsgemäßen Granulatgemischen oder Mischgranulaten lassen sich darüber hinaus aber auch zur Blutstillung hervorragend einsetzbare galenische Zubereitungen herstellen, die in einfachster Weise anwendbar sind und auch bei Bedarf an der Unfallstelle sofort zur Verfügung stehen, ohne daß es langwieriger Vorbereitungen bedarf.

Dieses Ziel wird durch ein bioabbaubares Wundvlies erreicht, das auch bei großflächigeren Hautverletzungen Blutungen zum Stillstand bringt. Dabei wird ein Fibrinklebergeranulat auf das aus einem bioabbaubaren Polymeren bestehende Trägermaterial entweder direkt oder zusammen mit einem biokompatiblen Hilfsstoff aufgetragen, in welchem der Fibrinkleber eingebettet-

tet ist. Als hierfür geeignetes Trägermaterial eignen sich vor allem natürliches oder chemisch modifiziertes Kollagen, Keratin, Gelatine, Kohlenhydrate oder Cellulosederivate. Das Trägermaterial kann auch aus einem synthetischen, bio-  
5 abbaubaren Polymeren bestehen. Geeignet sind u.a. Polyhydroxycarbonsäuren, Polyester, Polycyanoacrylate, Polyaminosäuren, Polyalkohole sowie Silikone. Auf dieses Trägermaterial wird vorzugsweise eine Zubereitung aufgetragen, die das Fibrinogen in einer Menge von 0,05 bis 50 mg/cm<sup>2</sup>, vorzugsweise 1 bis 20  
10 mg/cm<sup>2</sup> sowie Thrombin in einer Menge von 1 µg bis 10 mg/cm<sup>2</sup>, vorzugsweise 0,05 bis 2 mg/cm<sup>2</sup> enthält. Zur Verbesserung der Anhaftung können der Fibrinkleberzubereitung als Hilfsstoffe Polyethylenglykol (PEG) mit einer geeigneten Molekülgröße oder ein Gemisch mehrerer Polyethylenglykole unterschiedlicher  
15 Molekülgrößen zugesetzt werden.

Eine weitere Verbesserung bei der Blutstillung lässt sich dadurch erreichen, daß das beschriebene Wundvlies auf eine Bandage oder ein Pflaster aufgetragen wird. Dabei soll die  
20 Bandage an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem erfindungsgemäßen Wundvlies beschichtet sein. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Bandage werden Polyethylenglykol 4000 oder Polyethylenglykol 6000 oder deren Gemische bevorzugt eingesetzt. Dabei wird das Polyethylenglykol zur  
25 Herstellung der Beschichtungsmasse in einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt Isopropanol, gelöst, das in einer Konzentration von 0,5 bis 70%, bevorzugt in einer Konzentration von 5 bis 30% (w/v) eingesetzt wird. Das Fibrinklebergranulat wird auf der Bandage ausgebreitet und dann mit der  
30 Isopropanol-Polyethylenglykol 6000-Lösung benetzt. Nach dem Abdampfen des organischen Lösungsmittels erhält man ein bioabbaubares Wundvlies, welches eine gut haftende Fibrinkleberbeschichtung besetzt. Das organische Lösungsmittel eignet sich zur Beschichtung deshalb hervorragend, weil es  
35 leicht abdampfbar ist, die Reaktion zu Fibrin unterbindet und

die Erhaltung der Aktivität der einzelnen Komponenten gewährleistet. Außerdem bleibt die Granulatform nach Behandlung im organischen Lösungsmittel, bevorzugt Isopropanol, erhalten.

- 5
- Im allgemeinen wird das erfindungsgemäße Wundvlies nur einseitig mit der beschriebenen blutungsstillenden, salben- oder gelartigen Zubereitung versehen. Es gibt allerdings auch Anwendungsfälle, in denen eine zweiseitige Beschichtung des
- 10 Wundvlieses vorzuziehen ist. Wird die Wunde mit einer derartigen Bandage umwickelt, dann entfaltet sich die blutstillende Wirkung des Fibrinklebers unmittelbar auf der Wunde, sobald unter der Einwirkung des Wundsekrets aus den in der Bandagenauflage enthaltenen Bestandteilen das Fibrin
- 15 gebildet wird. Die Anwendung kann in vielen Fällen noch dadurch erleichtert werden, daß das erfindungsgemäße Wundvlies auf ein zur Pflasterfertigung geeignetes, wasserdichtes oder wasserdurchlässiges Flächenmaterial aufgetragen wird, wobei an den Rändern des Pflasters Klebeflächen freibleiben, die mit
- 20 einem physiologisch gut verträglichen Klebstoff beschichtet sind. Mit einem derartigen Pflaster lässt sich die blutende Wunde schnell, einfach und dauerhaft bedecken und bewirkt eine alsbaldige Blutstillung.
- 25 Eine Blutstillung lässt sich in einfachster Weise auch durch eine salben- oder gelartige Zubereitung erreichen, die aus einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage besteht, in die Partikel eines Fibrinklebers eingebettet sind. Als hydrophile wasserfreie Salbengrundlage eignen sich ganz
- 30 besonders Polyole, zum Beispiel Polyethylenglykole, Polypropylenglykole oder Ethylen-Propylencopolymere, in denen die Partikel des Fibrinklebers gleichmäßig verteilt sind, und die die im Wundsekret enthaltene Feuchtigkeit aufnehmen. Aus den Bestandteilen des Fibrinklebers bildet sich dann bei Feuchtig-
- 35 keitszutritt sofort ein Fibringeflecht, das die Wunde schnell

und wirksam abdeckt und die Blutung zum Stillstand bringt. Es liegt auf der Hand, daß für diese Einsatzzweck fetthaltige und wasserabstoßende Salbengrundlagen nicht geeignet sind.

- 5 Der in der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltene Fibrinkleber enthält eine trockene Mischung von Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und einem löslichen Kalziumsalz. Die Zubereitung kann zweckmäßigerweise auch in eine Salbentube abgefüllt werden und ist dann über längere Zeit haltbar und  
10 kann in dieser Form unmittelbar eingesetzt werden.

- Die Wirksamkeit der vorstehend beschriebenen, zur Blutstillung geeigneten Zubereitungen ist natürlich nur dann gewährleistet, wenn vor ihrer Anwendung der Zutritt von wässrigen Flüssig-  
15 keiten und damit eine vorzeitige Fibrinbildung vermieden wird. Hierauf ist auch schon bei der Herstellung der Zubereitungen Rücksicht zu nehmen. Dabei werden die erfindungsgemässen Granulatgemische oder Mischgranulate mit der hydrophilen, aber wasserfreien Salbengrundlage in an sich bekannter Weise  
20 angeteigt. Die hierbei entstehende salben- oder gelartige Zubereitung kann dann auf das bioabbaubare Trägermaterial zur Herstellung eines Wundvlieses aufgestrichen oder direkt verwendet werden.

- 25 Eine weitere Verbesserung der erfindungsgemäßen Zubereitungen lässt sich erreichen, wenn außer dem Fibrinkleber weitere, die Wundheilung fördernde biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden.

- 30 Das erfindungsgemäße Wundvlies, die Bandage oder das Pflaster oder die salben- oder gelartige Zubereitung können zur Hämostase innerer oder äußerer Wunden in einfachster Weise wirkungsvoll eingesetzt werden.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

### Beispiel 1

5

Herstellung von Fibrinogen-Granulat ohne vorgelegtes Trägermaterial

Eine 10 %ige Proteinlösung von Beriplast®-Fibrinogenkonzentrat  
10 (enthält auch F XIII) wurde nach dem Top-Spray-Verfahren in  
Wirbelschicht sprühgetrocknet. Dieses Verfahren wurde in einer  
GPCG 1-Anlage der Firma Glatt GmbH durchgeführt und ist in der  
Internationalen Patentanmeldung WO 96/15849 beansprucht und  
detailliert beschrieben. Die Bedingungen sind:

15

Eingangstemperatur: 37 °C

Ausgangstemperatur: 30 °C

Sprühdruck : 3,0 bar

Sprührate : 3,2 g/min

20

Das derart hergestellte Fibrinogen-Granulat hatte eine  
mittlere Partikelgröße von 100 µm und war sehr gut löslich.  
Analytische Aktivitätsmessungen haben gezeigt, daß die  
Aktivität von Fibrinogen und F XIII durch den Sprühtrocknungs-  
25 prozeß bei diesen Bedingungen nicht beeinträchtigt wird.

### Beispiel 2

Herstellung von Fibrinogen-Granulaten mit vorgelegtem  
30 Trägermaterial

200 g Mannit oder Albumin wurden in die Sprühtrocknungskammer  
vorgelegt. Auf die Vorlage wurde 100 g Fibrinogenkonzentrat  
in Wirbelschicht unter folgenden Bedingungen aufgesprüht:

35



- 15 -

Eingangstemperatur: 30 °C

Ausgangstemperatur: 24 °C

Sprühdruk : 2,5 bar

5      Sprütrate : 3,0 - 8,0 g/min

Es resultierte ein rieselfähiges und gut lösliches Granulat mit einer mittleren Partikelgröße von 100 µm, bei dem die Fibrinogen- und F XIII-Aktivität voll wiederfindbar ist.

10

### Beispiel 3

#### Herstellung von Fibrinkleber-Granulat

15      Auf das in Beispiel 1 oder 2 hergestellte Fibrinogen-Granulat wurde eine isopropanolische Thrombin/CaCl<sub>2</sub>-Suspension aufgesprüht. Der Prozeß lief unter folgenden Bedingungen ab:

Eingangstemperatur: 30 °C

20      Ausgangstemperatur: 25 °C

Sprühdruk : 2,5 bar

Sprütrate : 3,0 - 8,0 g/min

25      Das auf diese Weise hergestellte Fibrinkleber-Granulat mit einer mittleren Partikelgröße von 100 µm war rieselfähig, staubte nicht und bildete sofort nach Kontakt mit einer wässrigen Lösung ein stabiles, d.h. durch F XIII kovalent vernetztes Fibringerinnsel.

Beispiel 4

## Herstellung von Thrombin-Granulat

- 5 Auf eine Vorlage von Mannit oder Humanserumalbumin wurde eine wässrige 0,3 %ige Thrombin-Lösung aufgesprüht. Die Bedingungen waren wie folgt:

Eingangstemperatur: 30 °C  
10 Ausgangstemperatur: 23 °C  
Sprühdruck : 2,5 bar  
Sprühdrate : 4,2 g/min

- Die mittlere Partikelgröße des gebildeten Granulates betrug  
15 ca. 65 µm. Es war rieselfähig und nicht staubend. Es ließ sich gut mit dem Fibrinogen-Granulat mischen und war auch als Fibrinkleber einsetzbar.

Beispiel 5

- 20 Herstellung eines Fibrinkleber-Granulats aus einer alle Fibrinkleberkomponenten enthaltenden isopropanolischen Suspension

- 25 Entsprechend den Beispielen 1 und 2 wurde in eine Sprühtrocknungskammer, in der entweder überhaupt kein Trägermaterial vorgelegt war oder in der sich ein Trägermaterial wie Mannit, Albumin oder eine oder mehrere pulverförmige Fibrinkleberkomponenten befand, eine isopropanolische Suspension gesprüht,  
30 die alle Fibrinkleberkomponenten, also Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin, CaCl<sub>2</sub> oder ihrer Gemische enthielt, und anschließend in der Wirbelschicht sprühgetrocknet. Der Prozess lief unter folgenden Bedingungen:

- 17 -

Eingangstemperatur: 30° C  
Ausgangstemperatur: 25° C  
Sprühdruk : 2,5 bar  
Sprühdrate : 3,0 bis 8,0 g/min

5

Das auf diese Weise hergestellte Fibrinklebergergranulat mit einer mittleren Partikelgröße von etwa 100 µm war rieselfähig und staubte nicht und bildete sofort nach Kontakt mit einer wässrigen Lösung ein stabiles, vernetztes Fibringerinnsel.

10

#### Beispiel 6

Herstellung einer mit Fibrinkleber beschichteten bioabbaubaren Bandage

15

Auf ein 50 x 50 mm<sup>2</sup> Ethisorb® Patch Typ 6 (Ethicon GmbH) werden 250 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat aufgetragen und gleichmäßig verteilt (=10 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat pro cm<sup>2</sup>) verteilt. Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 2,5 ml einer Lösung von Isopropanol/20% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach Abdampfen des Isopropanols erhält man eine bioabbaubare Bandage, bestehend aus einem Trägermaterial und einer gut haftenden Fibrinkleberbeschichtung, die beim Biegen der Bandage nicht abbröckelt.

20

25

#### Beispiel 7

Herstellung einer mit Fibrinkleber beschichteten bioabbaubaren Bandage

30

Auf ein 20 x 30 mm<sup>2</sup> großes Vicryl-Vlies (Ethicon GmbH) werden 60 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat aufgetragen und gleichmäßig verteilt. (= 10 mg Pulver/cm<sup>2</sup>). Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 0,6 ml einer Lösung von Isopropanol/20% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach dem Abdampfen

35

des Isopropanols wird eine flexible, bioabbaubare Bandage mit einer gut haftenden Fibrinkleberbeschichtung erhalten.

#### Beispiel 8

5

#### Mit Fibrinkleber beschichtetes Kollagenvlies

Das Kollagenvlies Interceed (Johnson & Johnson), Größe 50 x 50 mm<sup>2</sup>, wird mit 250 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat  
10 gleichmäßig versetzt. Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 0,6 ml einer Lösung von Isopropanol/10% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach Abdampfen des Isopropanols erhält man ein Fibrinkleber-kombiniertes Kollagenvlies.

## Patentansprüche

- 5 1. Rieselfähiges Fibrinkleber-Granulat, dadurch gekennzeichnet, daß es Granulatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 bis etwa 1000  $\mu\text{m}$  aufweist, die Thrombin, Faktor XIII, Fibrinogen und ein Kalziumsalz enthalten.
- 10 2. Fibrinkleber-Granulat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulat-Körnchen eine Partikelgröße von 100 bis 200  $\mu\text{m}$  aufweisen.
- 15 3. Fibrinkleber-Granulat nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Albumin, Fibronektin und/oder weitere, die Wundheilung fördernde Substanzen enthält.
- 20 4. Brausegranulat oder Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich zu dem rieselfähigen Fibrinkleber-Granulat der Ansprüche 1 bis 3 auch noch zur  $\text{CO}_2$ -Bildung erforderliche Substanzen enthält.
- 25 5. Brausegranulat oder Brausepulver nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es zur  $\text{CO}_2$ -Bildung eine Mischung aus einem Carbonat und einer physiologisch verträglichen organischen Säure enthält.
- 30 6. Zubereitung zur Stillung von Blutungen, dadurch gekennzeichnet, daß es ein aus einem bioabbaubaren Trägermaterial bestehendes Wundvlies enthält, welches mit einem rieselfähigen Fibrinkleber-Granulat der Ansprüche 1 bis 3 beschichtet ist.

7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Wundvlies mit einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage beschichtet ist, in die der Fibrinkleber der Ansprüche 1 bis 3 eingebettet ist.
- 5
8. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Trägermaterial aus natürlichem oder chemisch modifiziertem Collagen, Keratin, Gelatine, Kohlenhydraten oder Cellulosederivaten besteht.
- 10
9. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Trägermaterial aus einem Polymeren aus der Gruppe der Polyhydroxycarbonsäuren, der Polyester, der Polycyanoacrylate, der Polyaminosäuren, der
- 15 Polyalkohole oder der Silikone besteht.
10. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es Fibrinogen in einer Menge von 0,05 bis 50 mg/cm<sup>2</sup> und Thrombin in einer Menge von 1 µg bis 20 mg/cm<sup>2</sup>
- 20 enthält.
11. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die den Fibrinkleber enthaltende Zubereitung einseitig oder beidseitig auf das Trägermaterial aufgetragen
- 25 ist.
12. Bandage, dadurch gekennzeichnet, daß sie an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem Wundvlies der Ansprüche 6 bis 11 beschichtet ist.
- 30
13. Pflaster, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem wasserdichten oder wasserdurchlässigen Flächenmaterial besteht, das an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem Wundvlies der Ansprüche 6 bis
- 35 11 beschichtet ist und an den Rändern Klebeflächen aufweist.

14. Zubereitung zur Stillung von Blutungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage besteht, in die Partikel eines Fibrinklebers der Ansprüche 1 bis 3 eingebettet sind.

5

15. Verfahren zur Herstellung des Fibrinkleber-Granulates der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß alle Bestandteile des Fibrinklebers in einem organischen Lösungsmittel suspendiert und in einem evakuierbaren Behälter mittels eines Fluidisationsgases in der Wirbelschicht bis zu einer Partikelgröße von über 50 bis 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise 100 bis 200  $\mu\text{m}$ , spühgetrocknet werden.

15

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es mit oder ohne ein in den Behälter vorgelegtes Trägermaterial hergestellt wird.

20

17. Verfahren zur Herstellung eines Fibrinklebers nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst ein Fibrinogen-Granulat hergestellt wird, auf welches eine Suspension eines organischen Lösungsmittels enthaltend Thrombin aufgesprüht wird, wobei entweder dem Fibrinogen-Granulat oder der Thrombin-Lösung ein Kalziumsalz zugesetzt wird.

25

18. Verfahren zur Herstellung eines Fibrinkleber-Granulates nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die separat hergestellten Fibrinogen- und Thrombin-Granulatkörnchen, die jeweils eine Partikelgröße von über 50  $\mu\text{m}$  bis etwa 1000  $\mu\text{m}$  aufweisen, miteinander vermischt werden.

30

19. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach den Ansprüchen 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der als Granulatgemisch oder als Mischgranulat vorliegende Fibrin-

kleber auf ein bioabbaubares Trägermaterial aufgeschichtet wird.

5 20. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung von Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß ein als Granulatgemisch oder als Mischgranulat vorliegender Fibrinkleber mit der hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage angeteigt wird.

10 21. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach den Ansprüchen 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß dem Fibrinklebergergranulat weitere die Wundheilung fördernde, biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden.

15 22. Verwendung eines Fibrinkleber-Granulats nach den Ansprüchen 1 bis 5 oder einer Zubereitung nach den Ansprüchen 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Wundheilung in der Chirurgie, der Gewebstherapie und/oder als Trägermaterial für biologische Faktoren eingesetzt wird.

20 23. Verwendung des Wundvlieses, der Bandage, des Pflasters oder der Salbe oder gelartigen Zubereitung der Ansprüche 6 bis 14 zur Hemostase innerer oder äußerer Wunden.

25 24. Verwendung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers der Ansprüche 4 und 5 zur Herstellung einer Brausetablette durch Verpressen.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06898

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9728832	A	14-08-1997	CA 2245585 A	14-08-1997
US 4453939	A	12-06-1984	DE 3105624 A	02-09-1982
			AT 15143 T	15-09-1985
			CA 1181689 A	29-01-1985
			CS 241502 B	13-03-1986
			DD 206936 A	15-02-1984
			EG 15603 A	30-09-1986
			EP 0059265 A	08-09-1982
			GR 75042 A	12-07-1984
			JP 1368726 C	11-03-1987
			JP 57153645 A	22-09-1982
			JP 61034830 B	09-08-1986
			ZA 8200123 A	24-11-1982
US 4427651	A	24-01-1984	AT 20824 T	15-08-1986
			AT 13810 T	15-07-1985
			EP 0068047 A	05-01-1983
			EP 0068048 A	05-01-1983
			EP 0068149 A	05-01-1983
			JP 1018054 B	03-04-1989
			JP 58038216 A	05-03-1983
			JP 1018055 B	03-04-1989
			JP 58038217 A	05-03-1983
			JP 58036545 A	03-03-1983
			JP 61039824 B	05-09-1986
			JP 61178927 A	11-08-1986
			US 4427650 A	24-01-1984
			US 4442655 A	17-04-1984

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In des Aktenzeichen

PC1, CP 99/06898

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61L24/10 A61L15/32 A61L15/42		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61L		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 28832 A (NEW GENERATION MEDICAL CORP ;KOSOW DAVID P (US)) 14. August 1997 (1997-08-14) Seite 4, Zeile 22-25 Ansprüche Seite 5, Zeile 12 -Seite 6, Zeile 11 ---	1,6-14, 18-20, 22,23
X	US 4 453 939 A (ZIMMERMAN EBERHARD ET AL) 12. Juni 1984 (1984-06-12) Spalte 2, Zeile 9-14 Beispiele Ansprüche ---	1,3, 6-14, 18-23
A	US 4 427 651 A (STROETMANN MICHAEL) 24. Januar 1984 (1984-01-24) -----	
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 14. Dezember 1999		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 21/12/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Muñoz, M

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9728832 A	14-08-1997	CA 2245585 A	14-08-1997
US 4453939 A	12-06-1984	DE 3105624 A	02-09-1982
		AT 15143 T	15-09-1985
		CA 1181689 A	29-01-1985
		CS 241502 B	13-03-1986
		DD 206936 A	15-02-1984
		EG 15603 A	30-09-1986
		EP 0059265 A	08-09-1982
		GR 75042 A	12-07-1984
		JP 1368726 C	11-03-1987
		JP 57153645 A	22-09-1982
		JP 61034830 B	09-08-1986
		ZA 8200123 A	24-11-1982
US 4427651 A	24-01-1984	AT 20824 T	15-08-1986
		AT 13810 T	15-07-1985
		EP 0068047 A	05-01-1983
		EP 0068048 A	05-01-1983
		EP 0068149 A	05-01-1983
		JP 1018054 B	03-04-1989
		JP 58038216 A	05-03-1983
		JP 1018055 B	03-04-1989
		JP 58038217 A	05-03-1983
		JP 58036545 A	03-03-1983
		JP 61039824 B	05-09-1986
		JP 61178927 A	11-08-1986
		US 4427650 A	24-01-1984
		US 4442655 A	17-04-1984

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06898

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9728832	A	14-08-1997	CA 2245585 A	14-08-1997
US 4453939	A	12-06-1984	DE 3105624 A	02-09-1982
			AT 15143 T	15-09-1985
			CA 1181689 A	29-01-1985
			CS 241502 B	13-03-1986
			DD 206936 A	15-02-1984
			EG 15603 A	30-09-1986
			EP 0059265 A	08-09-1982
			GR 75042 A	12-07-1984
			JP 1368726 C	11-03-1987
			JP 57153645 A	22-09-1982
			JP 61034830 B	09-08-1986
			ZA 8200123 A	24-11-1982
US 4427651	A	24-01-1984	AT 20824 T	15-08-1986
			AT 13810 T	15-07-1985
			EP 0068047 A	05-01-1983
			EP 0068048 A	05-01-1983
			EP 0068149 A	05-01-1983
			JP 1018054 B	03-04-1989
			JP 58038216 A	05-03-1983
			JP 1018055 B	03-04-1989
			JP 58038217 A	05-03-1983
			JP 58036545 A	03-03-1983
			JP 61039824 B	05-09-1986
			JP 61178927 A	11-08-1986
			US 4427650 A	24-01-1984
			US 4442655 A	17-04-1984